

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 47/24, 47/10, 31/52	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/02184 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Januar 1998 (22.01.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01271 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Juli 1996 (13.07.96) (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MIKA PHARMA GESELLSCHAFT FÜR DIE ENTWICKLUNG UND VERMARKTUNG PHARMAZEUTISCHER PRODUKTE MBH (DE/DE); Domholz 20, D-67117 Limburg-erhof (DE). (72) Erfinder; und (73) Erfinder/Anmelder (nur für US): RÖDING, Joachim (DE/DE); Trompeterstrasse 19, D-65207 Wiesbaden (DE). (74) Anwalt: BEINES, Ulrich; Berger Dorfstrasse 35, D-41189 Mönchengladbach (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CZ, EE, HU, JP, KR, LT, LV, MX, PL, RO, RU, SG, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: TOPICAL PHOSPHOLIPID-CONTAINING ACYCLOVIR PREPARATION (54) Bezeichnung: TOPISCHE PHOSPHOLIPIDHALTIGE ACICLOVIRZUBEREITUNG (57) Abstract <p>The invention describes a pharmaceutical preparation for the treatment and/or prophylaxis of viral illnesses of the skin and/or mucous membrane, preferably for the treatment and/or prophylaxis of herpes with at least one active substance based on acyclovir, a salt and/or derivative thereof in which there is at least one active substance with a concentration of between 1 wt. % and 20 wt. % relative to the ready to use preparation. Furthermore, the preparation as per the invention has 5 wt. % - 35 wt. % of a phospholipid or phospholipid mixture, 15 wt. % - 50 wt. % of an alcohol or an alcohol mixture and 79 wt. % - 0 wt. % of water relative to the ready to use preparation. 0 - 41 wt. % of the 15 wt. % - 50 wt. % of alcohol or alcohol mixture is composed of ethanol, 1-propanol and/or 2-propanol and 100 - 59 wt. % of at least one dihydric and/or trihydric C₂-C₅-alcohol.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es wird eine pharmazeutische Zubereitung zur Therapie und/oder Prophylaxe von durch Viren bedingten Erkrankungen der Haut und/oder der Schleimhaut, vorzugsweise zur Therapie und/oder Prophylaxe von Herpes, mit mindestens einem Wirkstoff auf der Basis von Aciclovir, einem Salz und/oder einem Derivat davon beschrieben, wobei der mindestens eine Wirkstoff in einer Konzentration zwischen 1 Gew.-% und 20 Gew.-%, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, vorliegt. Desweiteren weist die erfindungsgemäße Zubereitung 5 Gew.-% - 35 Gew.-% eines Phospholipids oder Phospholipidgemisches, 15 Gew.-% - 50 Gew.-% eines Alkohols oder eines Alkoholgemisches und 79 Gew.-% - 0 Gew.-% Wasser, jeweils bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, auf, wobei die 15 Gew.-% - 50 Gew.-% des Alkohols bzw. des Alkoholgemisches zu 0 - 41 Gew.-% aus Ethanol, Propanol-1 und/oder Propanol-2 und zu 100 - 59 Gew.-% aus mindestens einem zweiwertigen und/oder dreiwertigen C₂-C₅-Alkohol bestehen.</p>		

5

TOPISCHE PHOSPHOLIPIDHALTIGE ACICLOVIRZUBEREITUNG

10 Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische
Zubereitung zur Therapie und/oder Prophylaxe von durch Vi-
ren bedingten Erkrankungen der Haut und/oder der Schleim-
haut mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Patentanspruchs
1.

15 Zur Behandlung und/oder zur Prophylaxe von durch Viren
bedingten Erkrankungen der Haut und/oder der Schleimhaut,
wie insbesondere Herpes simplex, Herpes labialis, Herpes
genitalis, Herpes analis, Herpes gestationis, Herpes facia-
lis, Herpes febrilis, Herpes menstrualis oder Herpes zo-
20 ster, werden heute in der Regel solchen pharmazeutischen
Zubereitungen auf die jeweils erkrankten Bereiche äußerlich
aufgetragen, die als Wirkstoff Aciclovir enthalten. Hierbei
stellen diese bekannten pharmazeutischen Zubereitungen Dis-
persionen des in Wasser nahezu unlöslichen Aciclovirs dar,
25 wobei zur Erleichterung des Auftragens und der Anwendung
derartiger bekannter pharmazeutischer Zubereitungen diese
dann mit einem Gelbildner und/oder einem pharmazeutisch üb-
lichen Verdickungsmittel auf der Basis eines synthetischen
oder natürlichen Polymeren versetzt sind, so daß diese be-
30 kannten Zubereitungen eine cremeartige Viskosität besitzen.

Desweiteren ist es bekannt, zusätzlich zu den zuvor genann-
ten Inhaltsstoffen noch die bekannten Zubereitungen mit ei-
nem geeigneten, biologisch verträglichen Tensid zu verset-
35 zen, um so den quasi in Wasser unlöslichen Wirkstoff auf
der Basis von Aciclovir, einem Salz und/oder einem Derivat
davon, in der Zubereitung besser und gleichmäßiger zu emul-
gieren. Als Beispiel hierfür nennt die EP 0 394 928 ein

nichtionogenes Tensid, das in der bekannten Zubereitung in der Größenordnung zwischen 5 Gew.% und etwa 10 Gew.% enthalten ist.

5 Eine pharmazeutische Zubereitung mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Patentanspruchs 1 ist aus der WO 94/15614 bekannt, wobei die bekannte Zubereitung neben dem zuvor ge-
nannten Wirkstoff auf der Basis von Aciclovir, einem Salz
und/oder einem Derivat davon desweiteren mindestens einen
10 Alkohol aufweist. Zur Beschleunigung der Durchdringung der Haut des in Wasser äußerst schlecht löslichen, zuvor ge-
nannten Wirkstoffes beinhaltet die bekannte Zubereitung ne-
ben dem zuvor genannten Gelbildner noch ein wasserlösliches
C₁₆-C₁₈-Carbonsäuresalz.

15 Die zuvor beschriebenen bekannten pharmazeutischen Zubereitungen weisen den Nachteil auf, daß sie eine relativ geringe pharmazeutische Wirksamkeit besitzen, die sich
darin ausdrückt, daß beispielsweise die im Handel befindli-
chen Zubereitungen alle vier Stunden über einen Behand-
lungszeitraum von etwa fünf bis zehn Tagen angewendet wer-
den müssen. Eine derartige häufige und regelmäßige Anwen-
dung der bekannten Zubereitungen kann jedoch dazu führen,
daß die Patienten den regelmäßig vorzunehmenden Auftrag der
20 bekannten Zubereitungen nicht mit der erforderlichen Sorg-
falt vornehmen, so daß letzten Endes das Behandlungsergeb-
nis bei Anwendung der bekannten Zubereitungen nicht sicher-
gestellt ist.

30 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zubereitung zur Therapie und/oder Propy-
laxe von durch Viren bedingten Krankheiten der eingangs ge-
nannten Art zur Verfügung zu stellen, das eine besonders
hohe pharmazeutische Wirksamkeit besitzt und somit über
35 einen vorgegebenen Zeitraum vom Patienten wesentlich selte-
ner angewandt werden muß.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine pharmazeuti-

sche Zubereitung mit den kennzeichnenden Merkmalen des Patentanspruchs 1 gelöst.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung zur Therapie und/oder Prophylaxe von durch Viren bedingten Erkrankungen der Haut und/oder der Schleimhaut, insbesondere zur Therapie und/oder Prophylaxe von Herpes, weist mindestens einen Wirkstoff auf der Basis von Aciclovir, einem Salz und/oder einem Derivat davon auf, wobei der mindestens eine Wirkstoff in einer Konzentration zwischen 1 Gew.% und 20 Gew.%, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, vorliegt. Desweiteren beinhaltet die erfindungsgemäße Zubereitung neben dem mindestens einen Wirkstoff

5 Gew.% - 35 Gew.% eines Phospholipids oder Phospholipidgemisches;
15 Gew.% - 50 Gew.% eines Alkohols oder eines Alkoholgemisches; und
79 Gew.% - 0 Gew.% Wasser,

jeweils bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, wobei die 15 Gew.% - 50 Gew.% des Alkohols bzw. des Alkoholgemisches zu 0 Gew.% - 41 Gew.% aus Ethanol, Propanol-1 und/oder Propanol-2 und zu 100 Gew.% - 59 Gew.% aus einem zweiwertigen und/oder dreiwertigen C₂-C₅-Alkohol, bestehen. Mit anderen Worten weist somit die erfindungsgemäße Zubereitung als alkoholischen Bestandteil entweder mindestens einen zweiwertigen und/oder dreiwertigen C₂-C₅-Alkohol oder eine Mischung aus mindestens einem zweiwertigen und/oder dreiwertigen C₂-C₅-Alkohol mit Ethanol, Propanol-1 und/oder Propanol-2 auf, wobei dieser alkoholischer Bestandteil dann noch in der erfindungsgemäßen Zubereitung durch Wasser ergänzt werden kann.

Der Begriff Wasser umfaßt im Rahmen der vorliegenden Beschreibung alle wäßrigen Systeme, die üblicherweise in pharmazeutischen Zubereitungen enthalten sein können, so insbesondere destilliertes oder entionisiertes Wasser, wäß-

rige physiologische Salzlösungen, vorzugsweise Kochsalzlösungen, wäßrige Puffer und/oder Puffergemische, vorzugsweise übliche physiologische Phosphatpuffer.

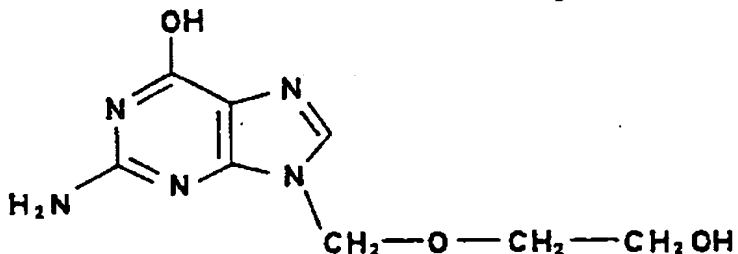
5 Überraschend konnte festgestellt werden, daß die zuvor
wiedergegebene erfindungsgemäße Zubereitung eine besonders
hohe pharmazeutische Wirksamkeit besitzt, so daß die Zeiten
zwischen der Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung
erheblich verlängert werden können. Insbesondere konnte
10 festgestellt werden, daß die erfindungsgemäße Zubereitung
in der Regel nur maximal zweimal täglich über wenige Tage,
vorzugsweise drei bis fünf Tage, anzuwenden ist, um die zu-
vor genannten Erkrankungen wirksam zu heilen. Desweiteren
berichteten Probanden, die an Herpes simplex oder die zuvor
15 genannten anderen Herpes-Erkrankungen litten, daß bei pro-
phylaktischer Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung,
beispielsweise ein- oder zweimal in der Woche, die eingangs
genannten Herpes-Erkrankungen überhaupt nicht mehr auftra-
ten.

20 Diese zuvor beschriebene und überraschend festgestellte
hohe pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zu-
bereitung wird zunächst darauf zurückgeführt, daß der in
der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltene zweiwertige
25 und/oder dreiwertige Alkohol als Feuchtigkeitsspender bei
einer topischen und lokalen Anwendung der erfindungsgemäßen
Zubereitung dient, so daß insbesondere im Bereich der Er-
krankung die Ausbildung von rissiger Haut vorgebeugt wird.
Desweiteren wird durch die Zufuhr von Feuchtigkeit bewirkt,
30 daß die Wandungen der Herpes-Bläschen elastisch bleiben und
nicht reißen, so daß überwiegend keine mit Viren kontami-
nierten Flüssigkeiten aus den Herpes-Bläschen austreten und
selbst dann, wenn ein Herpes-Bläschen infolge einer mecha-
nischen Zerstörung aufreißt und somit mit Viren kontami-
35 nierte Flüssigkeit austritt, die hierzu benachbarten Haut-
bereiche aufgrund der zuvor beschriebenen fehlenden Reißbil-
dung die Hautbereiche dieser mit Viren kontaminierte Flüs-
sigkeit nicht aufnimmt, so daß dementsprechend auch hier

keine neuen Herpes-Bläschen ausgebildet werden können. Dieser Effekt wird durch das in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltene Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch noch gesteigert, da hierdurch eine hohe Elastizität der Wandungen der Herpes-Bläschen dadurch herbeigeführt wird, daß das Phospholipid bzw. das Phospholipidgemisch in die Wandung der Herpes-Bläschen eindringt und diese elastischer macht. Dies trifft auch auf benachbarte, nicht erkrankte Hautbereiche zu, so daß diese Hautbereiche derart verändert werden, daß sie sowohl elastischer und somit nicht rissig werden und/oder daß sie derart hydrophobiert und durch eine Schicht des Phospholipids bzw. Phospholipidgemisches so geschützt werden, daß ein Eindringen von mit Viren kontaminierter Flüssigkeit bei einer mechanischen Beschädigung der Herpes-Bläschen nicht auftreten kann. Desweiteren bewirkt offensichtlich das in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltene Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch, daß einerseits der im Prinzip wasserunlösliche Wirkstoff Aciclovir besser, gleichmäßiger und/oder in wesentlich feinerer Verteilung vorliegt, so daß dieser Wirkstoff auch leichter, in größeren Mengen und schneller durch die Wandung der Herpes-Bläschen transportiert werden kann, wobei zusätzlich noch die Membranstruktur der Wandungen der Herpes-Bläschen durch das Phospholipid bzw. das Phospholipidgemisch so verändert wird, daß der zeitliche Durchsatz des Wirkstoffes erhöht ist. Außerdem weist die erfindungsgemäße Zubereitung im Vergleich zu den bekannten Zubereitungen relativ wenige Bestandteile auf, so daß hierbei eine unerwünschte Nebenwirkung infolge von additiven Effekten der Einzelbestandteile zu befürchten sind, zumal ein Hauptbestandteil der erfindungsgemäßen Zubereitung, nämlich das Phospholipid bzw. das Phospholipidgemisch, ein wesentlicher Bestandteil des menschlichen Körpers ist. Bedingt dadurch, daß die erfindungsgemäße Zubereitung ohne zusätzliche Verdickungsmittel oder Gelbildner allein schon durch die Anwesenheit des Phospholipids eine halbfeste, für eine topische Anwendung ideale Konsistenz, insbesondere die Konsistenz eines Hydrogels, aufweist, kann auf die Anwesenheit der üb-

lichen Gelbildner und/oder Verdickungsmittel in der erfindungsgemäßen Zubereitung völlig verzichtet werden. Vielmehr bildet die erfindungsgemäße Zubereitung ein Gel und insbesondere ein Hydrogel mit feinstverteiltem Wirkstoff aus, wobei die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung im Vergleich zu den bekannten Zubereitungen weit überlegen ist.

Das in der erfindungsgemäßen Zubereitung als Wirkstoff enthaltene mindestens eine Aciclovir besitzt eine chemische Formel, wie sie nachfolgend wiedergegeben ist.



Um eine für die topische und/oder lokale Anwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung geeignete, vorzugsweise halbfeste, Konsistenz zur Verfügung zu stellen, weist eine erste Ausführungsvariante der erfindungsgemäßen Zubereitung eine Gesamtkonzentration an Wasser, Alkohol und/oder Alkoholgemisch auf, die zwischen 90 Gew.% und 40 Gew.%, vorzugsweise zwischen 85 Gew.% und 65 Gew.%, jeweils bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, variiert. Hier konnte festgestellt werden, daß eine derartige Ausführungsvariante der erfindungsgemäßen Zubereitung von den Patienten ohne Schwierigkeiten selbst dann schmerzfrei aufgetragen werden kann, wenn die erkrankten Haut- bzw. Schleimhautbereiche besonders druckempfindlich sind.

Bezüglich der in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen flüssigen Inhaltsstoffe ist festzuhalten, daß hierbei vorzugsweise das Massenverhältnis vom Wasser zu dem Alkohol bzw. das Massenverhältnis vom Wasser zu dem Alkoholgemisch zwischen 1:0,2 bis 1:1,2, insbesondere zwischen 1:0,4 bis 1:0,7, variiert.

Bezüglich des in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen Phospholipids bzw. des Phospholipidgemisches bestehen mehrere Möglichkeiten, wobei insbesondere bevorzugt wird, daß die erfindungsgemäße Zubereitung ein aus Pflanzen, insbesondere aus Sojabohnen oder Sonnenblumen, isoliertes Phospholipidgemisch aufweist.

Dabei beinhaltet die erfindungsgemäße Zubereitung ein Phospholipid bzw. ein Phospholipidgemisch, das mindestens 60 Gew.% Phosphatidylcholin, vorzugsweise mindestens 76 Gew.% Phosphatidylcholin und insbesondere mindestens 90 Gew.% Phosphatidylcholin enthält.

Insbesondere dann, wenn bei einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung die Zubereitung ein Phospholipid bzw. ein Phospholipidgemisch enthält, das zumindestens aus 95 Gew.% Phosphatidylcholin besteht, werden die eingangs beschriebenen positiven Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zubereitung noch weiter verbessert. Um bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung, die die zuvor genannte hohe Konzentration an Phosphatidylcholin aufweist, die eingangs beschriebene Feinstverteilung des Wirkstoffes bzw. des Wirkstoffgemisches reproduzierbar sicherzustellen, sieht eine Weiterbildung der erfindungsgemäßen Zubereitung vor, daß hierbei die Konzentration an Lysophosphatidylcholin auf einen maximalen Wert von 6 Gew.%, insbesondere auf einen maximalen Wert von 4 Gew.%, bezogen auf die Menge des Phospholipidgemisches, begrenzt ist.

Phosphatidylcholin im Sinne der vorliegenden Beschreibung stellt chemisch gesehen 1,2-Diacylglycerol-3-Phosphocholin (3-sn-Phosphatidylcholin) dar, wobei dieses 1,2-Diacylglycerol-3-Phosphocholin entsprechende Acylreste sowohl in 1- als auch in 2-Stellung aufweisen kann.

Eine bevorzugte Weiterbildung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung weist eine Phosphatidylcholin auf, dessen Acylreste in 1- und 2-Stellung zu 10 - 15 Gew.%

aus dem Palmitinsäurerest, zu 1,5 - 4 Gew.% aus dem Stearinsäurerest, zu 3 - 10 Gew.% aus dem Ölsäurerest, zu 61 - 71 Gew.% aus dem Linolsäurerest und zu 3 - 7 Gew.% aus dem Linolensäurerest bestehen. Hierbei hängen die zuvor
5 wiedergegebenen Schwankungen der Prozentangaben bei jedem Acylrest damit zusammen, daß das in der erfindungsgemäßen Zubereitung vorzugsweise eingesetztes Phosphatidylcholin ein solches Phosphatidylcholin ist, das aus natürlichen
10 Quellen, insbesondere aus Sojabohnen und/oder aus Sonnenblumen, isoliert und entsprechend gereinigt wurde.

Eine andere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung weist als Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch ein hydriertes Phospholipid bzw. hydriertes Phospholipidgemisch
15 auf.

Abhängig von dem jeweils eingesetzten Phospholipid, d.h. abhängig davon, ob dieses Phospholipid bzw. dieses Phospholipidgemisch ein nicht hydriertes oder hydriertes
20 Phospholipidgemisch ist, weist die erfindungsgemäße Zubereitung innerhalb einer bestimmten Grenzkonzentration an Phospholipidgemisch eine andere Konsistenz auf. So empfiehlt es sich zur Erzielung einer erwünschten halbfesten
Konsistenz bei Anwendung eines nicht hydrierten Phospholipidgemisches, die Gesamtkonzentration in der anwendungsfertigen erfindungsgemäßen Zubereitung nicht unter 10 Gew.%
25 festzulegen, so daß vorzugsweise diese nicht hydrierten Phospholipidkonzentrationen in der erfindungsgemäßen Zubereitung zwischen 10 Gew.% und 35 Gew.%, insbesondere zwischen
30 23 Gew.% und 35 Gew.%, variieren. Wählt man jedoch als Phospholipidgemisch in der erfindungsgemäßen Zubereitung ein solches aus, das hydriert ist, so kann der entsprechende untere Grenzwert hierbei auf 5 Gew.% des hydrierten Phospholipidgemisches, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, abgesenkt werden, ohne daß dabei dann
35 die erfindungsgemäße Zubereitung ihre bevorzugte, halbfeste Konsistenz verliert.

Vorzugsweise wird bei einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung ein hydriertes Phospholipid bzw. hydriertes Phospholipidgemisch eingesetzt, bei dem die Konzentration des hydrierten Phosphatidylcholin in den vorstehend genannten Grenzen variiert. Hierbei weist dann ein derartig hydriertes Phosphatidylcholin vorzugsweise in der 1- und in der 2-Stellung als Acylreste zu 85 Gew.% \pm 3 Gew.% den Stearinsäurerest und zu 15 Gew.% \pm 2 Gew.% den Palmitinsäurerest auf, wobei sich die zuvor wiedergegebenen prozentualen Gewichtsangaben sich nicht auf die anwendungsfertige Zubereitung sondern auf die Konzentration des Phospholipidgemisches in der Zubereitung beziehen.

Wie bereits vorstehend dargelegt ist, weist die erfindungsgemäßen pharmazeutische Zubereitung ein Phospholipidgemisch auf, das als Hauptbestandteil Phosphatidylcholin in den vorstehend genannten Konzentrationsangaben beinhaltet. Neben diesem Phosphatidylcholin sind dann vorzugsweise maximal 6 Gew.% Lysophosphatidylcholin, 0 - 12 Gew.% Phosphatidylethanolamin, 0 - 8 Gew.% Phosphatidylinositol und/oder 0 - 8 Gew.% Phosphatidsäure in dem Phospholipidgemisch enthalten, wobei die zuvor wiedergegebenen Schwankungen der Konzentrationsangaben der weiteren Bestandteile dadurch erklärlich werden, daß das bei der pharmazeutischen Zubereitung eingesetzte Phospholipidgemisch vorzugsweise aus einer natürlichen Quelle isoliert wird. Desweiteren können noch geringe Anteile an Öle und/oder Sterine in diesem Phospholipidgemisch enthalten sein, wobei sich die zuvor wiedergegebenen Konzentrationsangaben auf das Phospholipidgemisch selbst und nicht auf die anwendungsfertige pharmazeutische erfindungsgemäße Zubereitung beziehen.

Insbesondere dann, wenn die erfindungsgemäße Zubereitung zwischen 23 Gew.% und 35 Gew.% des Phospholipids bzw. des Phospholipidgemisches, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, enthält, weisen derartige Ausführungsformen eine als besonders angenehm zu applizierende Darreichungsform auf.

Bezüglich der Konzentration an Wirkstoff, die in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthalten ist, ist festzuhalten, daß sich diese Konzentration vorzugsweise danach richtet, an welcher Körperstelle und wie oft die erfindungsgemäße Zubereitung vom Patienten angewendet werden soll. Hier variiert die Konzentration des mindestens einen Wirkstoffes in der erfindungsgemäßen Zubereitung zwischen 1 Gew.% und 20 Gew.%, vorzugsweise zwischen 1 Gew.% und 7 Gew.%, wobei sich die zuvor wiedergegebenen Konzentrationsangaben des mindestens einen Wirkstoffes auf die anwendungsfertigen Zubereitungen beziehen.

Bezüglich der in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen Derivate und/oder Salze des Wirkstoffes Aciclovir ist festzuhalten, daß die erfindungsgemäße Zubereitung neben dem eigentlichen Wirkstoff Aciclovir oder anstelle des eigentlichen Wirkstoffes Aciclovir ein Alkalisalz, vorzugsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, des Aciclovirs und/oder ein Ester, vorzugsweise der Ester einer C₁-C₄-Carbonsäure, enthalten kann.

Wie bereits eingangs festgehalten ist, erlaubt die Anwesenheit des Phospholipid bzw. des Phospholipidgemisches in der erfindungsgemäßen Zubereitung in den zuvor genannten Konzentrationen, daß die erfindungsgemäße Zubereitung eine für die Applikation erwünschte halbfeste Konsistenz aufweist, so daß die erfindungsgemäße Zubereitung vorzugsweise frei von Verdickungsmitteln und/oder Gelbildnern ist.

Bezüglich der in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen zweiwertigen C₂-C₅-Alkoholen ist festzuhalten, daß vorzugsweise die erfindungsgemäße Zubereitung als zweiwertigen Alkohol Propandiol, insbesondere Propandiol-1.2, aufweist.

Hierbei variiert die Konzentration des zuvor genannten Propandiols in der Zubereitung abhängig von der Konzentra-

tion des mindestens einen Wirkstoffes, der Konzentration des Phospholipid bzw. Phospholipidgemisches und dem chemischen Aufbau des Phospholipid bzw. Phospholipidgemisches zwischen 15 Gew.% und 50 Gew.%, so daß bei dieser Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung kein Alkoholgemisch in derselben enthalten ist sondern der alkoholische Bestandteil allein durch Propandiol, vorzugsweise Propan-
diol-1.2, ausgebildet wird.

10 Ebenso sind Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung denkbar, bei denen die erfindungsgemäße Zubereitung als dreiwertigen Alkohol Glycerin enthält, wobei dieses Glycerin dann entweder ausschließlich als alkoholi-
scher Bestandteil in der Zubereitung enthalten ist oder
15 wahlweise noch mit Ethanol, Propanol-1 und/oder Propanol-2 und/oder mit einem und/oder mehreren zweiwertigen C₂-C₅-Alkoholen versetzt sein kann.

Eine besonders geeignete Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung weist 5 Gew.% des zuvor wiedergegebenen mindestens einen Wirkstoffes, 24 Gew.% der zuvor beschriebenen Phospholipide bzw. Phospholipidgemische, 16 Gew.%
Propandiol-1.2 und 55 Gew.% Wasser auf, wobei sich alle
20 diese Konzentrationsangaben auf die anwendungsfertige Zubereitung beziehen.

Ebenso ist es geeignet, wenn eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung 5 Gew.% des mindestens einen Wirkstoffes, 15 Gew.% der zuvor beschriebenen
30 Phospholipide, 55 Gew.% Wasser, 16 Gew.% Propandiol und 9 Gew.% Glycerin enthält, wobei sich diese Prozentangaben auf die anwendungsfertige Zubereitung beziehen.

Eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung weist ebenfalls 5 Gew.% des mindestens einen Wirkstoffes, 5 Gew.% eines hydrierten Phospholipidgemisches, 15
35 Gew.% Propandiol-1.2 und 75 Gew.% Wasser auf, wobei die Zubereitung ebenfalls wie die zuvor konkret beschriebenen Zu-

bereitungen eine halbfeste Konsistenz besitzen. Das hydrierte Phospholipidgemisch weist mindestens 60 Gew.% Phosphatidylcholin auf, wobei die Acylreste in 1- und 2-Stellung zu 85 Gew.% \pm 3 Gew.% aus dem Stearinsäurerest und zu 15 Gew.% \pm 2 Gew.% aus dem Palmitinsäurerest bestehen, und dieses hydrierte Phospholipidgemisch ferner die vorstehend genannten weiteren Phospholipide beinhaltet.

Wie bereits vorstehend mehrfach herausgestellt ist, weist die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung vorzugsweise eine halbfeste Konsistenz auf, so daß hierdurch die Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung vereinfacht wird. Eine derartige halbfeste Konsistenz ist immer dann gegeben, wenn die erfindungsgemäße Zubereitung eine Viskosität zwischen 50×10^3 mPas und 3×10^3 mPas, vorzugsweise zwischen 40×10^3 mPas und 10×10^3 mPas, besitzt, wobei diese viskosimetrischen Daten mit einem Rotationsviskosimeter bei einer Drehgeschwindigkeit von 20 Umdrehungen/min und einer Temperatur von 20 ± 1 °C gemessen werden, wie dies im Detail bei den Ausführungsbeispielen beschrieben ist.

Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Zubereitung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erfindungsgemäße Zubereitung wird nachfolgend anhand von verschiedenen Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Die nachfolgend wiedergegebenen Zubereitungen 1 bis 7 wurden alle nach derselben Herstellvorschrift hergestellt. Hierbei wurden jeweils der Wirkstoff, das Phospholipid und die Alkoholkomponente zusammengegeben und bei 40 °C während fünf Minuten kräftig mit einem geeigneten Rührer mit einer Drehzahl von etwa 1.300 Umdrehungen/min verrührt. Nach Ablauf der Rührzeit von fünf Minuten wurde die Mischung mit Wasser versetzt und für weitere fünf Minuten gerührt. Die Temperatur betrug auch nach Zugabe von Wasser noch 40 °C.

Nachdem das Wasser eingemischt war, wurde die Mischung 15 Minuten weiter gerührt, wobei die Drehzahl während dieses weiteren Rührens 2.300 Umdrehungen/min betrug. Während dieses weiteren Rührens kühlte die Mischung von 40 °C auf Raumtemperatur, d.h. etwa 20 bis 22 °C, ab. Hiernach erfolgte ein Zusatz von Natronlauge, um so den pH-Wert der fertigen Mischung auf 6,5 bis 6,8, einzustellen.

Die Zubereitungen 1 bis 7 wiesen die in der Tabelle 1 wiedergegebenen Inhaltsstoffe auf, wobei sich diese Angaben auf Gew.%, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, beziehen.

Tabelle 1

Quantitative Zusammensetzung der Zubereitungen 1 - 7

Zubereitung Nr.	Aciclovir	Phospholipid- gemisch	Alkohol	Wasser
1	5	10	25 PG	} ad 100 g
2	5	15	25 PG + 5 EtOH	
3	5	8,5	15 PG	
4	5	14,5	21 EtOH	
5	5	20	40 PG	
6	5	24	16 PG	
7	5	15	16 PG + 9 GL	

PG = Propandiol-1.2

EtOH = Ethanol

GL = Glycerin

Das bei den Zubereitungen 1 bis 7 eingesetzte Phospholipidgemisch bestand zu

76 ± 3 Gew.% Phosphatidylcholin,
3 ± 3 Gew.% Lysophosphatidylcholin,
15 - 27 Gew.% sonstiger Phospholipide, insbesondere Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinositol, Phosphatidsäure, Öle, Sterine.

Das Phosphatidylcholin wies in 1- und 2-Stellung folgende Acylreste auf:

- 5 10 - 15 Gew.% Palmitinsäurerest,
 1,5 - 4 Gew.% Stearinsäurerest,
 6 - 13 Gew.% Ölsäurerest,
 61 - 71 Gew.% Linolsäurerest, und
 4 - 7 Gew.% Linolensäurerest.

10

Die Herstellung der Zubereitungen 8 bis 10 erfolgte nach dem gleichen Verfahren, wie dieses vorstehend für die Zubereitung 1 bis 7 beschrieben ist. Abweichend hierfür wurde jedoch das Mischen nicht bei einer Temperatur von 40 °C
 15 sondern bei 60 °C durchgeführt.

Die Zubereitungen 8 bis 10 wiesen die nachfolgend in der Tabelle 2 wiedergegebenen Inhaltsstoffe auf.

20

Tabelle 2

Quantitative Zusammensetzung der Zubereitungen 8 bis 10

Zubereitung Nr.	Aciclovir	Phospholipid- gemisch	Alkohol	Wasser
25 8	5	14	30 PG + 10 EtOH	} ad 100 g
9	5	10	16 PG	
10	5	5	15 PG	

PG. = Propandiol-1.2

30

EtOH = Ethanol

Das für die Herstellung der Zubereitungen 8 bis 10 eingesetzte Phospholipid war ein hydriertes Phospholipid und bestand aus den folgenden Inhaltsstoffen:

35

- 76 ± 3 Gew.% Phosphatidylcholin,
 27 - 21 Gew.% sonstiger Phospholipide der vorstehend genannten Art, Öle, Stearine.

Das Phosphatidylcholin wies in 1- und 2-Stellung als Acylreste zu 85 Gew.% \pm 3 Gew.% den Stearinsäurerest und zu 15 Gew.% \pm 2 Gew.% den Palmitinsäurerest auf.

5

Von den zuvor in der Tabelle 1 wiedergegebenen Zubereitungen 6 und 7 sowie von der in der Tabelle 2 wiedergegebenen Zubereitung 10 wurden in einem Brookfield DV-II Rotationsviskosimeter mit dem Spindeltyp: T-C bei einer Drehgeschwindigkeit von 20 U/min und einer Temperatur von 20 ± 1 °C die Viskositäten gemessen. Hierbei wies die Zubereitung 6 eine Viskosität von $40,20 \times 10^3$ mPas, die Zubereitung 7 eine Viskosität von $16,20 \times 10^3$ mPas und die Zubereitung 8 eine Viskosität von $10,6 \times 10^3$ mPas auf.

15

In einer ersten Pilotstudie wurden 10 erwachsene Probanden untersucht, wobei alle Probanden an Herpes simplex, der insbesondere im Bereich der Lippen auftrat, seit langem litten. Während der langjährigen Erkrankung war dieser Herpes simplex mit einem konventionellen Mittel behandelt worden, mit dem Ergebnis, daß im akuten Stadium der Erkrankung nach einer sieben- bis zehntägigen Behandlung eine vorübergehende Heilung eintrat, wobei laut Angabe der Probanden das herkömmliche Mittel in einem Zeitrhythmus von etwa 4 Stunden äußerlich aufgetragen wurde.

25

Die Probanden erhielten die Zubereitung 6 mit der Auflage, diese Zubereitung während der akuten Herpes-Erkrankung morgens und abends jeweils dünn auf die erkrankten Bereiche und die hieran angrenzenden Bereiche aufzutragen.

30

Bereits nach einer Anwendung von 2 Tagen konnte festgestellt werden, daß bei 3 Patienten eine Heilung eingetreten war.

35

Bei weiteren 4 Patienten trat diese Heilung nach 3 Tagen auf, während 2 der noch verbleibende 3 Patienten eine Heilung am Abend des 4. Anwendungstages feststellten, und der

letzte Patient nach 6 Tagen beschwerdefrei war.

5 Alle Probanden berichteten übereinstimmend, daß bereits bei einem einmaligen Auftragen der Zubereitung 6 der Juckreiz bzw. die Hautspannung deutlich nachließ, wobei alle Patienten desweiteren übereinstimmend aussagten, daß die Zubereitung 6 in ihrer Anwendung wesentlich angenehmer war als die bisher verwendeten konventionellen Zubereitungen.

Patentansprüche

- 5 1. Pharmazeutische Zubereitung zur Therapie und/oder
Prophylaxe von durch Viren bedingten Erkrankungen der Haut
und/oder der Schleimhaut, vorzugsweise zur Therapie
und/oder Prophylaxe von Herpes, mit mindestens einem Wirk-
stoff auf der Basis von Aciclovir, einem Salz und/oder ei-
10 nem Derivat davon, wobei der mindestens eine Wirkstoff in
einer Konzentration zwischen 1 Gew.% und 20 Gew.%, bezogen
auf die anwendungsfertige Zubereitung, vorliegt, und minde-
stens einem Alkohol, dadurch gekennzeichnet, daß die Zube-
reitung neben dem mindestens einen Wirkstoff desweiteren
15 5 Gew.% - 35 Gew.% eines Phospholipids oder Phospho-
lipidgemisches;
15 Gew.% - 50 Gew.% eines Alkohols oder eines Alko-
holgemisches; und
79 Gew.% - 0 Gew.% Wasser,
20 jeweils bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, auf-
weist, wobei die 15 Gew.% - 50 Gew.% des Alkohols bzw. des
Alkoholgemisches zu 0 - 41 Gew.% aus Ethanol, Propanol-1
und/oder Propanol-2 und zu 100 - 59 Gew.% aus mindestens
einem zweiwertigen und/oder dreiwertigen C₂-C₅-Alkohol be-
25 stehen.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch ge-
kennzeichnet, daß die Zubereitung eine Gesamtkonzentration
an Wasser, Alkohol und/oder Alkoholgemisch aufweist, die
30 zwischen 90 Gew.% und 40 Gew.%, vorzugsweise zwischen 85
Gew.% und 65 Gew.%, bezogen auf die anwendungsfertige Zube-
reitung, variiert.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, da-
35 durch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Massenver-
hältnis von Wasser zu dem Alkohol oder dem Alkoholgemisch
von 1:0,2 bis 1:1,2, vorzugsweise ein Massenverhältnis von
1:0,4 bis 1:0,7, aufweist.

4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein aus Pflanzen, insbesondere aus Sojabohnen oder Sonnenblumen, isoliertes Phospholipidgemisch aufweist.

5

5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Phospholipid bzw. ein Phospholipidgemisch aufweist, das mindestens 60 Gew.% Phosphatidylcholin, vorzugsweise mindestens 76 Gew.% Phosphatidylcholin und insbesondere mindestens 90 Gew.% Phosphatidylcholin, enthält.

10

6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Phospholipid bzw. ein Phospholipidgemisch aufweist, das mindestens 95 Gew.% Phosphatidylcholin enthält.

15

7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Phospholipidgemisch maximal 6 Gew.% Lysophosphatidylcholin, vorzugsweise maximal 4 Gew.% Lysophosphatidylcholin, aufweist.

20

8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Phosphatidylcholin aufweist, dessen Acylreste in 1- und 2-Stellung zu 10 - 15 Gew.% aus dem Palmitinsäurerest, zu 1,5 - 4 Gew.% aus dem Stearinsäurerest, zu 3 - 10 Gew.% aus dem Ölsäurerest, zu 61 - 71 Gew.% aus dem Linolsäurerest und zu 3 - 7 Gew.% aus dem Linolensäurerest bestehen.

30

9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Phospholipid bzw. als Phospholipidgemisch ein hydriertes Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch aufweist.

35

10. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das in dem hydrierten Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch enthaltene Phosphatidylcholin in der 1-

und in der 2-Stellung als Acylreste zu 85 Gew.% \pm 3 Gew.% den Stearinsäurerest und zu 15 Gew.% \pm 2 Gew.% den Palmitinsäurerest enthält.

- 5 11. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Phospholipidgemisch neben Phosphatidylcholin als Hauptbestandteil und den maximal 6 Gew.% Lysophosphatidylcholin desweiteren
10 0 - 12 Gew.% Phosphatidylethanolamin, 0 - 8 Gew.% Phosphatidylinositol und/oder 0 - 8 Gew.% Phosphatidsäure aufweist.
12. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung
15 zwischen 23 und 35 Gew.% des Phospholipids bzw. des Phospholipidgemisches, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, enthält.
13. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung
20 zwischen 1 Gew.% und 7 Gew.% des mindestens einen Wirkstoffes enthält.
14. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung
25 ein Alkalisalz, vorzugsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, des Aciclovir und/oder ein Ester, vorzugsweise der Ester einer C₁-C₄-Carbonsäure, enthält.
15. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung
30 frei von Verdickungsmitteln und/oder Gelbildner ist.
16. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung
35 als zweiwertigen Alkohol Propandiol aufweist.

17. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an Propandiol in der Zubereitung zwischen 15 Gew.% und 50 Gew.%, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, variiert.

18. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als dreiwertigen Alkohol Glycerin aufweist.

19. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 5 Gew.% des mindestens einen Wirkstoffes, 24 Gew.% des Phospholipidgemisches, 16 Gew.% Propandiol-1.2 und 55 Gew.% Wasser, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, aufweist.

20. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 5 Gew.% des mindestens einen Wirkstoffes, 15 Gew.% des Phospholipidgemisches, 16 Gew.% Propandiol-1.2, 9 Gew.% Glycerin und 55 Gew.% Wasser, jeweils bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, aufweist.

21. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 5 Gew.% des mindestens einen Wirkstoffes, 5 Gew.% eines hydrierten Phospholipids, 15 Gew.% Propandiol-1.2 und 75 Gew.% Wasser, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, enthält.

22. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine Viskosität zwischen 50×10^3 mPas und 3×10^3 mPas, vorzugsweise zwischen 40×10^3 mPas und 10×10^3 mPas, gemessen in einem Rotationsviskosimeter bei 20 ± 1 °C, aufweist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 03/03883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/127

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 944 948 A (FIELDING ROBERT M ET AL) 31 July 1990 (1990-07-31) column 3, line 34 - column 5, line 23	1-9, 12
X	DE 40 03 783 A (NATTERMANN A & CIE) 14 August 1991 (1991-08-14) column 2, line 42 - column 3, line 48; claims 1-10; example 1	1-9, 12
A	US 5 432 196 A (BLAICH GUENTER ET AL) 11 July 1995 (1995-07-11) column 1, line 63 - column 2, line 16	1-9, 12
A	WO 98/02184 A (MIKA PHARMA GES FUER DIE ENTWI ; ROEDING JOACHIM (DE)) 22 January 1998 (1998-01-22) page 9, lines 14-31; claim 11; table 1	1-9, 12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2004

Date of mailing of the international search report

04/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uhl, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/03883

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4944948	A	31-07-1990	AU 5182590 A	26-09-1990
			EP 0460100 A1	11-12-1991
			WO 9009782 A1	07-09-1990
			US 5064655 A	12-11-1991
DE 4003783	A	14-08-1991	DE 4003783 A1	14-08-1991
			AT 95419 T	15-10-1993
			CA 2067807 A1	09-08-1991
			DE 59100466 D1	11-11-1993
			DK 514435 T3	29-11-1993
			WO 9111993 A1	22-08-1991
			EP 0514435 A1	25-11-1992
			ES 2060365 T3	16-11-1994
			HK 24294 A	25-03-1994
			JP 7112969 B	06-12-1995
			JP 5502882 T	20-05-1993
			SG 15294 G	10-06-1994
			US 5741513 A	21-04-1998
			US 5711965 A	27-01-1998
US 5432196	A	11-07-1995	DE 4124252 A1	28-01-1993
			CA 2113185 A1	04-02-1993
			WO 9301811 A1	04-02-1993
			EP 0595854 A1	11-05-1994
			JP 6511482 T	22-12-1994
			MX 9204184 A1	01-01-1993
WO 9802184	A	22-01-1998	WO 9802184 A1	22-01-1998
			AU 7682796 A	09-02-1998
			EP 0914159 A1	12-05-1999